

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. Dezember 2000 (28.12.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/78963 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C12N 15/15**,
C07K 14/81, A61K 38/57, 48/00, C07K 16/38, C12N
15/11, G01N 33/68, A61K 31/70, 39/395

STÄNDKER, Ludger [DE/DE]; Dohmeyer Weg 25,
D-30625 Hannover (DE). KREUTZMANN, Peter
[DE/DE]; Rautenbreite 11, D-39116 Magdeburg (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/04331

(74) Anwälte: MEYERS, Hans-Wilhelm usw.; Von Kreisler
Seltling Werner, Postfach 10 22 41, D-50462 Köln (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. Juni 1999 (22.06.1999)

(81) Bestimmungsstaaten (national): CA, JP, US.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(71) Anmelder: FORSSMANN, Wolf-Georg [DE/DE];
Feodor-Lynen-Strasse 31, D-30625 Hannover (DE).

Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÄGERT, Hans-Jür-
gen [DE/DE]; Moltkeplatz 8, D-30163 Hannover (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.



WO 00/78963 A1

(54) Title: SERIN PROTEINASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: SERIN-PROTEINASE-INHIBITOREN

(57) Abstract: The invention relates to serin proteinase inhibitors having the amino acid sequence in accordance with Seq. ID Nr. 1.

(57) Zusammenfassung: Serin-Proteinase-Inhibitor, mit der Aminosäuresequenz gemäß Seq. ID Nr. 1.

Serin-Proteinase-Inhibitoren

Die Erfindung betrifft Serin-Proteinase-Inhibitoren, cDNA kodierend für Serin-Proteinase-Inhibitoren, Arzneimittel enthaltend die Inhibitoren oder deren codierende Nucleinsäure, Verwendungen der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung verschiedener Indikationen, Antikörper-oder Antikörperfragmente gegen Epitope der erfindungsgemäßen Verbindungen, Poly- oder Oligonucleotide, die mit Genen der erfindungsgemäßen Verbindungen hybridisieren, ein Diagnostikum zum Aufspüren der erfindungsgemäßen Verbindungen, sowie Arzneimittel enthaltend Antikörper oder Poly- oder Oligonucleotide gemäß der Erfindung.

Proteolytische Prozesse spielen in allen Organismen eine bedeutende physiologische Rolle, wobei zwischen unspezifischen und spezifischen proteolytischen Reaktionen zu unterscheiden ist. Zu den ersten gehören beispielsweise der Nahrungsaufschluß im Verdauungstrakt durch Endopeptidasen sowie der intrazelluläre Abbau verbrauchter endogener Substanzen und phagozytierten Materials durch lysosomale Proteinasen. Spezifische Proteolysen dienen meistens der Überführung eines Proenzym in die aktive Form wie bei der Überführung von Trypsinogen in Trypsin und Chymotrypsinogen in Chymotrypsin sowie bei den Kallikrein-Kinin-Kaskaden und der Blutgerinnungskaskade. Je nach Beschaffenheit des reaktiven Zentrums der daran beteiligten Proteinasen werden diese in die Klassen der Serin-Proteinasen (z.B. Chymotrypsin, Trypsin, Elastase und Kathepsin G), der Aspartat-Proteinasen (z.B. Kathepsin D, Kathepsin E und Pepsin), der Cystein-Proteinasen (z.B. Kathepsin B, Kathepsin H und Kathepsin L) und der Metallo-Proteinasen (z.B. Kollagenase und Thermolysin) unterteilt.

Um die oft kaskadenartig verlaufenden proteolytischen Prozesse gegenregulieren zu können, verfügt der Organismus über eine Reihe von anderen Proteinen, den Proteinase-Inhibitoren (zur Übersicht siehe Laskowski und Kato, 1980 und Bode und Huber, 1992). So schützen die in der Leber synthetisierten, humanen Plasma-Proteinase-Inhibitoren α_1 -Antichymotrypsin und α_1 -Proteinase-Inhibitoren das Lungengewebe vor unspezifischem Angriff durch die Proteinasen Kathepsin G bzw. Elastase aus polymorphkernigen Lymphozyten. Bei einem Ungleichgewicht zwischen Proteinasen und ihren spezifischen Inhibitoren kann es zum Auftreten pathologischer Effekte kommen. Ein übermäßiges Verhältnis von Elastase zu α_1 -Proteinase-Inhibitor erhöht beispielsweise bei Patienten mit genetisch bedingtem Mangel an diesem Faktor das Risiko der Bildung eines Lungenemphysems um ca. 20 bis 30fach gegenüber der Normalbevölkerung (Carrel und Owen, 1980). Bei Rauchern wird die Emphysembildung mittels Oxidation der im reaktiven Zentrum des α_1 -Proteinase-Inhibitors befindlichen Aminosäure Methionin durch im Zigarettenrauch enthaltene Oxidantien begünstigt (Miller und Kuschner, 1969; Ohlsson et al., 1980). Auch im Falle der Infektion mit Gram-negativen Bakterien können deren Endotoxine eine Desintegration von Phagozyten und damit die Ausschüttung lysosomaler Proteinasen verursachen, was durch den erhöhten Verbrauch an Proteinase-Inhibitoren unkontrollierte Gewebsschädigung und Entzündungen verursachen kann. Aus diesem Grund besitzen bestimmte Proteinase-Inhibitoren ein hohes therapeutisches Potential (siehe z.B. Fritz, 1980).

Die internationale Anmeldung PCT/EP 98/08424 betrifft Serin-Proteinase-Inhibitoren, wobei diese Serin-Proteinase-Inhibitoren eine Domäne mit vier Cysteinen aufweisen und sich zwischen dem ersten und einem zweiten Cystein eine Sequenz von 0 bis 20 Aminosäuren befindet oder die Serin-Proteinase-Inhibitoren eine Domäne mit sechs Cysteinen aufweisen und sich zwischen dem ersten und zweiten Cystein eine Sequenz von 7 bis 20 Aminosäuren befindet.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, weitere Serin-Proteinase-Inhibitoren bereitzustellen.

Gelöst wird die Aufgabe durch einen Serin-Proteinase-Inhibitor mit der Aminosäuresequenz gemäß Seq. ID Nr. 1.

Auch Fragmente des erfindungsgemäßen Serin-Proteinase-Inhibitors mit der Aminosäuresequenz R_1 -X- R_2 sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung, wobei R_1 NH_2 , eine Aminosäure oder ein Peptid mit bis zu 100 Aminosäuren ist und R_2 $COOH$, $CONH_2$, eine Aminosäure oder ein Peptid mit bis zu 100 Aminosäuren ist und X ausgewählt wird aus Seq. ID Nr. 2 bis 6

Es ist bevorzugt, daß der Serin-Proteinase-Inhibitor ein oder mehrere Disulfidbrücken aufweist. Dabei ist besonders bevorzugt, daß er zwischen dem ersten und vierten Cystein und/oder dem zweiten und dritten Cystein eine Disulfidbrücke aufweist oder daß er zwischen dem ersten und fünften Cystein und/oder dem zweiten und vierten Cystein und/oder dem dritten und sechsten Cystein eine Disulfidbrücke aufweist.

Aus Figur 1 läßt sich neben der Aminosäuresequenz der erfindungsgemäß bevorzugten Verbindungen auch weitere Informationen bezüglich der cDNA, die für die erfindungsgemäßen Verbindungen kodiert, entnehmen. Insbesondere werden die entsprechenden Motive und Primer hybridisierenden Stellen angegeben.

Erfindungsgemäß beansprucht werden auch Nucleinsäuren, die für die erfindungsgemäßen Verbindungen kodieren, insbesondere DNA mit der Nucleinsäuresequenz gemäß Seq. ID Nr. 7 bis 12.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind als Arzneimittel geeignet. Gegebenenfalls werden sie zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Trägerstoffen appliziert.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend die erfindungsgemäßen Proteinase-Inhibitoren werden vorzugsweise in Mengen von 1 bis 100 mg/kg Körpergewicht des Patienten verabreicht. Als Verabreichungsform kommen alle galenischen Zubereitungen für Peptidwirkstoffe in Frage. Die Arzneimittel enthaltend Nucleinsäuren gemäß der Erfindung werden vorzugsweise in Mengen von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht eines entsprechenden Patienten verabreicht. Hier kommen als galenische Verabreichungsformen solche in Betracht, die zur Applikation von Nucleinsäuren geeignet sind, ohne daß die Nucleinsäuren vor Erreichen des Wirkortes durch Stoffwechseleinflüsse unwirksam gemacht werden. Als galenische Verabreichungsform können z.B. Liposomen eingesetzt werden, in denen die Nucleinsäuren befindlich sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen kommen insbesondere zur Behandlung von akuten oder chronischen Cervixentzündungen, Entzündungen der Bartholinschen Drüsen oder anderer vaginaler Bereiche, Tonsillitis, Pharyngitis und Laryngitis, mit exzessiver Schleimbildung verbundener akut oder chronisch entzündlicher Prozesse und sich daraus ergebender akuter Notsituationen, postoperativer Blutungen aufgrund Hyperfibrinolyse sowie zur Prophylaxe der Lungenemphyseembildung bei α_1 -Proteinase-Inhibitormangel in Betracht.

Desweiteren können sie zur Therapie von Asthma, Aids, Tumorerkrankungen und Leukämie eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können bei Mangel an Serin-Proteinase-Inhibitoren verabreicht werden, um endogene Defizite auszugleichen. Die Nucleinsäuren können, direkt oder an geeignete Vehikel gekoppelt, auch zum Einsatz in der Gentherapie gelangen. Als geeignete Vektoren kommen insbesondere attenuierte Adenoviren, in die entsprechenden Gene inkorporiert werden, in Frage.

Die erfindungsgemäßen Polypeptide können zur Herstellung von Antikörpern oder Antikörperfragmenten dienen. Diese werden in einfacher Weise durch Immunisierung geeigneter Säuger hergestellt. Durch an sich bekannte Operationen können die Antikörper auch humanisiert werden, so daß diese Antikörper ebenfalls zum therapeutischen Einsatz gelangen können. Antikörper oder Antikörperfragmente können dann zur Regulation von Erkrankungen eingesetzt werden, bei denen die Proteinase-Inhibitoren pathologisch exprimiert werden. Ebenso können zu den erfindungsgemäßen Nucleinsäuren komplementäre Antisense-Nucleinsäuren zum therapeutischen Einsatz bei Überexpression der Proteinase-Inhibitor-Genen eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in einfacher Weise durch an sich bekannte Methoden der Peptid- bzw. Nucleotidsynthese herstellbar. Einer gentechnischen Herstellung der Verbindungen steht ebenfalls nichts im Wege.

Der Fachmann erkennt, daß bei den Polypeptiden gemäß der Erfindung auch Fragmente verwendet werden können, sofern sie die inhibitorischen Eigenschaften der Serin-Proteinase-Inhibitoren beibehalten. Das Auffinden solcher Fragmente ist dem Fachmann bekannt. So erfolgt dies beispielsweise durch gezielte enzymatische Spaltung der erfindungsgemäßen Verbindungen. Es können auch in den Seitenketten modifizierte Aminosäuren eingesetzt werden. Auch N- und C-terminal modifizierte Polypeptide kommen in Betracht. Insbesondere können phosphorylierte, glycosylierte, methylierte, acetylierte oder in ähnlicher Weise modifizierte Polypeptide eingesetzt werden, sofern sie die Wirkung der Serin-Proteinase-Inhibitoren nicht relevant beeinträchtigen.

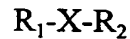
Bei den Nucleinsäuren gemäß der Erfindung kommen auch Derivate in Betracht, die je nach Codon Usage modifizierte Tripletstrukturen aufweisen. Desweiteren sind als Nucleinsäuren gemäß der Erfindung auch solche zu verstehen, die durch Nucleasen

gegenüber den nativen Verbindungen weniger stark abgebaut werden, beispielsweise die entsprechenden SODN-Derivate, die in der Antisense-Technologie üblicherweise eingesetzt werden, um die Antisense-Strukturen gegenüber enzymatischen Angriffen stabiler auszugestalten.

Auch mit den Polypeptiden homologe Strukturen kommen in Betracht. Dies sind insbesondere Polypeptidstrukturen, bei denen Aminosäuren ausgetauscht sind. So können beispielsweise konservative Aminosäuresubstitutionen in hochkonservierten Regionen wie folgt berücksichtigt werden: Jede Isoleucin-, Valin- und Leucin-Aminosäure kann gegen eine andere dieser Aminosäuren ausgetauscht sein, Aspartat kann gegen Glutamat und umgekehrt ausgetauscht sein, Glutamin gegen Asparagin und umgekehrt, Serin gegen Threonin und umgekehrt. Konservative Aminosäuresubstitutionen in weniger hochkonservierten Regionen können wie folgt sein: Jede der Aminosäuren Isoleucin, Valin und Leucin gegen jede andere Aminosäuren, Aspartat gegen Glutamat und umgekehrt, Glutamin gegen Asparagin und umgekehrt, Serin gegen Threonin und umgekehrt, Glycin gegen Alanin und umgekehrt, Alanin gegen Valin und umgekehrt, Methionin gegen jede der Aminosäuren Leucin, Isoleucin oder Valin, Lysin gegen Arginin und umgekehrt, eine der Aminosäuren Aspartat oder Glutamat gegen eine der Aminosäuren Arginin oder Lysin, Histidin gegen eine der Aminosäuren Arginin oder Lysin, Glutamin gegen Glutamat und umgekehrt und Asparagin gegen Aspartat und umgekehrt.

Patentansprüche

1. Serin-Proteinase-Inhibitor, mit der Aminosäuresequenz gemäß Seq. ID Nr. 1.
2. Fragment des Serin-Proteinase-Inhibitors mit der Aminosäuresequenz



worin R_1 NH_2 , eine Aminosäure oder ein Peptid mit bis zu 100 Aminosäuren ist und R_2 $COOH$, $CONH_2$, eine Aminosäure oder ein Peptid mit bis zu 100 Aminosäuren ist und X ausgewählt wird aus Seq. ID Nr. 2 bis 6.

3. Nucleinsäure kodierend für einen Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, insbesondere Seq. ID Nr. 7 bis 12.
4. Arzneimittel enthaltend mindestens einen Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß Anspruch 1 oder 2 und/oder eine Nucleinsäure gemäß Anspruch 3 gegebenenfalls mit pharmazeutischen Trägerstoffen.
5. Arzneimittel nach Anspruch 4, enthaltend 0,01 bis 1.000 mg/kg Körpergewicht des Serin-Proteinase-Inhibitors nach Anspruch 1 oder 2 und/oder der Nucleinsäure gemäß Anspruch 3.
6. Verwendung des Arzneimittels nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von akuten oder chronischen Cervixentzündungen, Entzündungen der Bartholinschen Drüsen und anderer vaginaler Bereiche, Tonsillitis, Pharyngitis und Laryngitis, mit exzessiver Schleimbildung verbundener akut oder chronisch entzündlicher Prozesse und sich daraus ergebender akuter Not-situa-

tionen, postoperativer Blutungen aufgrund Hyperfibrinolyse sowie zur Prophylaxe der Lungenemphyseembildung bei α_1 -Proteinase-Inhibitormangel.

7. Verwendung des Arzneimittels nach Anspruch 4 zur Therapie von Asthma, Aids, Lungenentzündung, Tumorerkrankungen und Leukämie.
8. Verwendung der Nucleinsäuren gemäß Anspruch 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zum Einsatz in der Gentherapie zur Heilung und Prophylaxe von Erkrankungen gemäß Anspruch 6.
9. Antikörper oder Antikörper-Fragmente gegen Epitope der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2.
10. Poly- oder Oligonucleotide, die mit Bereichen der cDNA oder entsprechender RNA unter stringenten Bedingungen hybridisieren und gegebenenfalls die Expression codierender Bereiche der für die Verbindungen nach Ansprüchen 1 oder 2 codierenden Gene verhindern (Antisense Verbindungen).
11. Diagnostikum enthaltend mindestens eine der Verbindungen gemäß Anspruch 9 oder 10.
12. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der in den Ansprüchen 9 und/oder 10 genannten Verbindungen in therapeutisch wirksamen Mengen.
13. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 9 und/oder 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer zu hohen Expression der Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2 oder zu hohen Aktivität der für die Verbindungen gemäß Ansprüchen 1 oder 2 codierenden Bereichen verbunden sind.

14. DNA kodierend für die in den Ansprüchen 1 oder 2 genannten Verbindungen und/oder RNA, die in der Transcription oder Translation der in den Ansprüchen 1 oder 2 genannten Verbindungen beteiligt ist.

Figur 1

Frame 2															M	K	I	A
ATG	CAT	GGA	GTG	GAC	CTG	TAG	GCG	ACT	TGC	ATC	GTC	TTC	AAC	ATG	AAG	ATA	GCC	55
		10			19			28			37			46				
T	V	S	V	L	L	P	L	A	L	C	L	I	Q	D	A	A	S	HF 6479
ACA	GTG	TCA	GTG	CTT	CTG	CCC	TTG	GCT	CTT	TGC	CTC	ATA	CAA	GAT	GCT	GCC	AGT	K N
		64			73			82			91			100			109	
Repeat 1																		
E	D	Q	E	M	C	H	E	F	Q	A	F	M	K	N	G	K	L	#
GAA	GAT	CAG	GAA	ATG	TGC	CAT	GAA	TTT	CAG	GCA	TTT	ATG	AAA	AAT	GGA	AAA	CTG	C
		124			133			142			151			160			169	
P	Q	D	K	K	F	F	Q	S	L	D	G	I	M	F	I	N	K	#
CCC	CAG	GAT	AAG	AAA	TTT	TTT	CAA	AGT	CTT	GAT	GGA	ATA	ATG	TTC	ATC	AAT	AAA	A
		184			193			202			211			220			229	
HF 6479																		
T	C	K	M	I	L	E	K	E	A	K	S	Q	K	R	A	R	H	A
ACG	TGC	AAA	ATG	ATA	CTG	GAA	AAA	GCA	AAA	TCA	CAG	AAG	AGG	GCC	AGG	CAT	TTA	GCA
		244			253			262			271			280			289	
Typische Kazal-Domäne 1																		
R	A	P	K	A	T	A	P	T	E	L	N	C	D	D	F	K	K	E
AGA	GCT	CCC	AAG	GCT	ACT	GCC	CCA	ACA	GAG	CTG	AAT	TGT	GAT	GAT	TTT	AAA	AAA	GGA
		304			313			322			331			340			349	
R	D	G	D	F	I	C	P	D	Y	Y	E	A	V	C	G	T	D	K
AGA	GAT	GGG	GAT	TTT	ATC	TGT	CCT	GAT	TAT	TAT	GAA	GCT	GTT	TGT	GGC	ACA	GAT	GGA
		364			373			382			391			400			409	
T	Y	D	N	R	C	A	L	C	A	E	N	A	K	T	G	S	Q	G
ACA	TAT	GAC	AAC	AGA	TGT	GCA	CTG	TGT	GCT	GAG	AAT	GCG	AAA	ACC	GGG	TCC	CAA	GGT
		424			433			442			451			460			469	
Repeat 2																		
V	K	S	E	G	E	C	K	S	S	N	P	E	Q	D	V	C	S	F
GTA	AAA	AGT	GAA	GGG	GAA	TGT	AAG	AGC	AGT	AAT	CCA	GAG	CAG	GAT	GTA	TGC	AGT	TTT
		484			493			502			511			520			529	
R	P	F	V	R	D	G	R	L	G	C	T	R	E	N	D	P	V	G
CGG	CCC	TTT	GTT	AGA	GAT	GGA	AGA	CTT	GGA	TGC	ACA	AGG	GAA	AAT	GAT	CCT	GTT	GGT
		544			553			562			571			580			589	
P	D	G	K	T	H	G	N	K	C	A	M	C	A	E	L	F	L	E
CCT	GAT	GGG	AAG	ACG	CAT	GGC	AAT	AAG	TGT	GCA	ATG	TGT	GCT	GAG	CTG	TTT	TTA	GAA
		604			613			622			631			640			649	
A	E	N	A	K	R	E	G	E	T	R	I	R	R	N	A	E	K	F
GCT	GAA	AAT	GCC	AAG	CGA	GAG	GGT	GAA	ACT	AGA	ATT	CGA	CGA	AAT	GCT	GAA	AAG	TTT
		664			673			682			691			700			709	
Repeat 3																		
C	K	E	Y	E	K	Q	V	R	N	G	R	L	F	C	T	R	E	D
TGC	AAG	GAA	TAT	GAA	AAA	CAA	GTG	AGA	AAT	GGA	AGG	CTT	TTT	TGT	ACA	CGG	GAG	GAT
		724			733			742			751			760			769	
P	V	R	G	P	D	G	R	M	H	G	N	K	C	A	L	C	A	I
CCA	GTC	CGT	GGC	CCT	GAC	GGC	AGG	ATG	CAT	GGC	AAC	AAA	TGT	GCC	CTG	TGT	GCT	ATT
		784			793			802			811			820			829	
F	K	R	R	F	S	E	E	N	S	K	T	D	Q	N	L	G	K	E
TTC	AAG	CGG	CGT	TTT	TCA	GAG	GAA	AAC	AGT	AAA	ACA	GAT	CAA	AAT	TTG	GGA	AAA	GAA
		844			853			862			871			880			889	
Repeat 4																		
E	K	T	K	V	K	R	E	I	V	K	L	C	S	Q	Y	Q	N	A
GAA	AAA	ACT	AAA	GTT	AAA	AGA	GAA	ATT	GTG	AAA	CTC	TGC	AGT	CAA	TAT	CAA	AAT	GCA
		904			913			922			931			940			949	

- 2/4 -

K N G I L F C T R E N D P I R G P D G K
AAG AAT GGA ATA CTT TTC TGT ACC AGA GAA AAT GAC CCT ATT CGT GGT CCA GAT GGG AAA
964 973 982 991 1000 1009

*
M H G N L C S M C Q V Y F Q A E N E E K
ATG CAT GGC AAC TTG TGT TCC ATG TGT CAA GTC TAC TTC CAA GCA GAA AAT GAA GAA AAG
1024 1033 1042 1051 1060 1069

→ HF 7665
K K A E A R A R N K R E S G K A T S Y A
AAA AAG GCT GAA GCA CGA GCT AGA AAC AAA AGA GAA TCT GGA AAA GCA ACC TCA TAT GCA
1084 1093 1102 1111 1120 1129

Repeat 5

* #
E L C N E Y R K L V R N G K L A C T R E
GAG CTT TGC AAT GAA TAT CGA AAG CTT GTG AGG AAC GGA AAA CTT GCT TGC ACC AGA GAG
1144 1153 1162 1171 1180 1189

*
N D P I Q G P D G K V H G N T C S M C E
AAC GAT CCT ATC CAG GGC CCA GAT GGG AAA GTG CAC GGC AAC ACC TGC TCC ATG TGT GAG
1204 1213 1222 1231 1240 1249

HF 7665 ←
V F F Q A E E E E K K K K E G E S R N K
GTC TTC TTC CAA GCA GAA GAA GAA GAA AAG AAA AAG AAG GAA GGC GAA TCA AGA AAC AAA
1264 1273 1282 1291 1300 1309

Repeat 6

*
R Q S K S T A S F E E L C S E Y R K S R
AGA CAA TCT AAG AGT ACA GCT TCC TTT GAG GAG TTG TGT AGT GAA TAC CGC AAA TCC AGG
1324 1333 1342 1351 1360 1369

K N G R L F C T R E N D P I Q G P D G K
AAA AAC GGA CGG CTT TTT TGC ACC AGA GAG AAT GAC CCC ATC CAG GGC CCA GAT GGG AAA
1384 1393 1402 1411 1420 1429

*
M H G N T C S M C E A F F Q Q E E R A R
ATG CAT GGC AAC ACC TGC TCC ATG TGT GAG GCC TTC TTT CAA CAA GAA GAA AGA GCA AGA
1444 1453 1462 1471 1480 1489

Repeat 7

*
A K A K R E A A K E I C S E F R D Q V R
GCA AAG GCT AAA AGA GAA GCT GCA AAG GAA ATC TGC AGT GAA TTT CGG GAC CAA GTG AGG
1504 1513 1522 1531 1540 1549

N G T L I C T R E H N P V R G P D G K M
AAT GGA ACA CTT ATA TGC ACC AGG GAG CAT AAT CCT GTC CGT GGA CCA GAT GGC AAA ATG
1564 1573 1582 1591 1600 1609

*
H G N K C A M C A S V F K L E E E E K K
CAT GGA AAC AAG TGT GCC ATG TGT GCC AGT GTG TTC AAA CTT GAA GAA GAA AAG AAA
1624 1633 1642 1651 1660 1669

N D K E E K G K V E A E K V K R E A V Q
AAT GAT AAA GAA GAA AAA GGG AAA GTT GAG GCT GAA AAA GTT AAG AGA GAA GCA GTT CAG
1684 1693 1702 1711 1720 1729

Repeat 8

* #
E L C S E Y R H Y V R N G R L P C T R E
GAG CTG TGC AGT GAA TAT CGT CAT TAT GTG AGG AAT GGA CGA CTC CCC TGT ACC AGA GAG
1744 1753 1762 1771 1780 1789

*
N D P I E G L D G G K I H G N T C S M C E
AAT GAT CCT ATT GAG GGT CTA GAT GGG AAA ATC CAC GGC AAC ACC TGC TCC ATG TGT GAA
1804 1813 1822 1831 1840 1849

A F F Q Q E A K E K E R A E P R A K V K
GCC TTC TTC CAG CAA GAA GCA AAA GAA AAA GAA AGA GCT GAA CCC AGA GCA AAA GTC AAA
1864 1873 1882 1891 1900 1909

Repeat 9

*
R E A E K E T C D E F R R L L Q N G K L

- 3/4 -

AGA GAA GCT GAA AAG GAG ACA TGC GAT GAA TTT CGG AGA CTT TTG CAA AAT GGA AAA CTT
 1924 1933 1942 1951 1960 1969
 #
 F C T R E N D P V R G P D G K T H G N K
 TTC TGC ACA AGA GAA AAT GAT CCT GTG CGT GGC CCA GAT GGC AAG ACC CAT GGC AAC AAG
 1984 1993 2002 2011 2020 2029
 #
 C A M C K A V F Q K E N E E R K R K E E
 TGT GCC ATG TGT AAG GCA GTC TTC CAG AAA GAA AAT GAG GAA AGA AAG AGG AAA GAA GAG
 2044 2053 2062 2071 2080 2089
 E D Q R N A A G H G S S G G G G G N T Q
 GAA GAT CAG AGA AAT GCT GCA GGA CAT GGT TCC AGT GGT GGT GGA GGA AAC ACT CAG
 2104 2113 2122 2131 2140 2149
 Repeat 10
 *
 D E C A E Y Q E Q M K N G R L S C T R E
 GAC GAA TGT GCT GAG TAT CAG GAA CAA ATG AAA AAT GGA AGA CTC AGC TGT ACT CGG GAG
 2164 2173 2182 2191 2200 2209
 #
 S D P V R D A D G K S Y N N Q C T M C K
 AGT GAT CCT GTA CGT GAT GCT GAT GGC AAA TCG TAC AAC AAT CAG TGT ACC ATG TGT AAA
 2224 2233 2242 2251 2260 2269
 A K L E R E A E R K N E Y S R S R S N G
 GCA AAA TTG GAA AGA GCA GAG AGA AAA AAT GAG TAT TCT CGC TCC AGA TCA AAT GGG
 2284 2293 2302 2311 2320 2329
 Repeat 11
 *
 T G S E S G K D T C D E F R S Q M K N G
 ACT GGA TCA GAA TCA GGG AAG GAT ACA TGT GAT GAG TTT AGA AGC CAA ATG AAA AAT GGA
 2344 2353 2362 2371 2380 2389
 #
 K L I C T R E S D P V R G P D G K T H G
 AAA CTT ATC TGC ACT CGA GAA AGT GAC CCT GTC CGG GGT CCA GAT GGC AAG ACA CAT GGT
 2404 2413 2422 2431 2440 2449
 #
 N K C T M C K E K L E R E A A E K K K K
 AAT AAG TGT ACT ATG TGT AAG GAA AAA CTG GAA AGG GAA GCA GCT GAA AAA AAA AAG AAA
 2464 2473 2482 2491 2500 2509
 E D E D R S N T G E R S N T G E R S N D
 GAG GAT GAA GAC AGG AGC AAT ACA GGA GAA AGG AGC AAT ACA GGA GAA AGG AGC AAT GAC
 2524 2533 2542 2551 2560 2569
 Repeat 12
 *
 K E D L C R E F R S M Q R N G K L I C T
 AAA GAG GAT CTG TGT CGT GAA TTT CGA AGC ATG CAG AGA AAT GGA AAG CTT ATC TGC ACC
 2584 2593 2602 2611 2620 2629
 #
 R E N N P V R G P Y G K M H I N K C A M
 AGA GAA AAT AAC CCT GTT CGA GGC CCA TAT GGC AAG ATG CAC ATC AAT AAA TGT GCT ATG
 2644 2653 2662 2671 2680 2689
 *
 C Q S I F D R E A N E R K K K D E E K S
 TGT CAG AGC ATC TTT GAT CGA GAA GCT AAT GAA AGA AAA AAG AAA GAT GAA GAG AAA TCA
 2704 2713 2722 2731 2740 2749
 Repeat 13
 *
 S S K P S N N A K D E C S E F R N Y I R
 AGT AGC AAG CCC TCA AAT AAT GCA AAG GAT GAG TGC AGT GAA TTT CGA AAC TAT ATA AGG
 2764 2773 2782 2791 2800 2809
 #
 N N E L I C P R E N D P V H G A D G K F
 AAC AAT GAA CTC ATC TGC CCT AGA GAG AAT GAC CCA GTG CAC GGT GCT GAT GAA AAG TTC
 2824 2833 2842 2851 2860 2869
 #
 Y T N K C Y M C R A V F L T E A L E R A
 TAT ACA AAC AAG TGC TAC ATG TGC AGA GCT GTC TTT CTA ACA GAA GCT TTG GAA AGG GCA
 2884 2893 2902 2911 2920 2929
 K L Q E K P S H V R A S Q E E D S P D S
 AAG CTT CAA GAA AAG CCA TCC CAT GTT AGA GCT TCT CAA GAG GAA GAC AGC CCA GAC TCT
 2944 2953 2962 2971 2980 2989

- 4/4 -

```

      *
F   S   S   L   D   S   E   M   C   K   D   Y   R   V   L   P   R   I   G   Y
TTC AGT TCT CTG GAT TCT GAG ATG TGC AAA GAC TAC CGA GTA TTG CCC AGG ATA GGC TAT
      3004      3013      3022      3031      3040      3049

#
L   C   P   K   D   L   K   P   V   C   G   D   D   G   Q   T   Y   N   N   P
CTT TGT CCA AAG GAT TTA AAG CCT GTC TGT GGT GAC GAT GGC CAA ACC TAC AAC AAT CCT
      3064      3073      3082      3091      3100      3109

#
C   M   L   C   H   E   N   L   I   R   Q   T   N   T   H   I   R   S   T   G
TGC ATG CTC TGT CAT GAA AAC CTG ATA CGC CAA ACA AAT ACA CAC ATC CGC AGT ACA GGG
      3124      3133      3142      3151      3160      3169

+
K   C   E   E   S   S   T   P   G   T   T   A   A   S   M   P   P   S   D   E
AAG TGT GAG GAG AGC AGC ACC CCA GGA ACC ACC GCA GCC AGC ATG CCC CCG TCT GAC GAA
      3184      3193      3202      3211      3220      3229

TGA CAG GAA GAT TGT TGA AAG CCA TGA GGG AAA AAA TAA ACC CCA GTT CTG AAT CAC CTA
      3244      3253      3262      3271      3280      3289

CCT TCA CCA TCT GTA TAT ACA AAG AAT TCT TCG GAG CTT GTC TTA TTT GCT ATA GAA AAC
      3304      3313      3322      3331      3340      3349

AAT ACA GAG CTT TTG GGA ATG GAA TCA CTG ATT TTC AGT CTT TTC CAT TTC TTT CCT CCT
      3364      3373      3382      3391      3400      3409

AGA ATC TGT GAT CTG AGG GTA TAA AGA CAT TTC CAC CAA GTT TGA GCC CTC AAA ATG TCC
      3424      3433      3442      3451      3460      3469

TGA TTA CAA TGC TGT CTG TCC AAC TGC CTG TTC AAT AAA AGT AAA CTC AGC AGA AAA....
      3484      3493      3502      3511      3520      3529

```

.....Poly(A)-Tail

Es wurden folgende Sequenzkorrekturen durchgeführt:

Ein zusätzliches A in der Position 2510 führt zu einem Frame shift, wodurch drei weitere Inhibitorodomänen entstehen.

Basenaustausche erfolgten an zehn verschiedenen Positionen:

```

Position 551:  G statt A
Position 1207: C statt T
Position 1258: C statt T
Position 1261: C statt T
Position 2175: A statt G
Position 2950: G statt A
Position 3228: C statt T
Position 3284: C statt T
Position 3324: C statt T
Position 3337: C statt T

```


SEQUENZPROTOKOLL

<110> Forssmann Prof., Wolf-Georg

<120> Serin-Proteinase-Inhibitoren

<130> Forssmann

<140>

<141>

<160> 12

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 1064

<212> PRT

<213> Mamalia

<400> 1

Met	Lys	Ile	Ala	Thr	Val	Ser	Val	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Cys	Leu
1				5					10					15	

Ile	Gln	Asp	Ala	Ala	Ser	Lys	Asn	Glu	Asp	Gln	Glu	Met	Cys	His	Glu
			20					25					30		

Phe	Gln	Ala	Phe	Met	Lys	Asn	Gly	Lys	Leu	Phe	Cys	Pro	Gln	Asp	Lys
		35					40					45			

Lys	Phe	Phe	Gln	Ser	Leu	Asp	Gly	Ile	Met	Phe	Ile	Asn	Lys	Cys	Ala
	50					55					60				

Thr	Cys	Lys	Met	Ile	Leu	Glu	Lys	Glu	Ala	Lys	Ser	Gln	Lys	Arg	Ala
65					70					75					80

Arg	His	Leu	Ala	Arg	Ala	Pro	Lys	Ala	Thr	Ala	Pro	Thr	Glu	Leu	Asn
				85					90					95	

Cys	Asp	Asp	Phe	Lys	Lys	Gly	Glu	Arg	Asp	Gly	Asp	Phe	Ile	Cys	Pro
			100					105					110		

Asp	Tyr	Tyr	Glu	Ala	Val	Cys	Gly	Thr	Asp	Gly	Lys	Thr	Tyr	Asp	Asn
		115					120					125			

Arg	Cys	Ala	Leu	Cys	Ala	Glu	Asn	Ala	Lys	Thr	Gly	Ser	Gln	Ile	Gly
	130					135					140				

Val	Lys	Ser	Glu	Gly	Glu	Cys	Lys	Ser	Ser	Asn	Pro	Glu	Gln	Asp	Val
145					150					155					160

Cys	Ser	Ala	Phe	Arg	Pro	Phe	Val	Arg	Asp	Gly	Arg	Leu	Gly	Cys	Thr
			165						170					175	

Arg	Glu	Asn	Asp	Pro	Val	Leu	Gly	Pro	Asp	Gly	Lys	Thr	His	Gly	Asn
			180					185					190		

Lys	Cys	Ala	Met	Cys	Ala	Glu	Leu	Phe	Leu	Lys	Glu	Ala	Glu	Asn	Ala
		195					200					205			

2nd

Lys Arg Glu Gly Glu Thr Arg Ile Arg Arg Asn Ala Glu Lys Asp Phe
 210 215 220

Cys Lys Glu Tyr Glu Lys Gln Val Arg Asn Gly Arg Leu Phe Cys Thr
 225 230 235 240

Arg Glu Ser Asp Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly Arg Met His Gly Asn
 245 250 255

Lys Cys Ala Leu Cys Ala Glu Ile Phe Lys Arg Arg Phe Ser Glu Glu
 260 265 270

Asn Ser Lys Thr Asp Gln Asn Leu Gly Lys Ala Glu Glu Lys Thr Lys
 275 280 285

Val Lys Arg Glu Ile Val Lys Leu Cys Ser Gln Tyr Gln Asn Gln Ala
 290 295 300

Lys Asn Gly Ile Leu Phe Cys Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile Arg Gly
 305 310 315 320

Pro Asp Gly Lys Met His Gly Asn Leu Cys Ser Met Cys Gln Val Tyr
 325 330 335

Phe Gln Ala Glu Asn Glu Glu Lys Lys Lys Ala Glu Ala Arg Ala Arg
 340 345 350

Asn Lys Arg Glu Ser Gly Lys Ala Thr Ser Tyr Ala Glu Leu Cys Asn
 355 360 365

Glu Tyr Arg Lys Leu Val Arg Asn Gly Lys Leu Ala Cys Thr Arg Glu
 370 375 380

Asn Asp Pro Ile Gln Gly Pro Asp Gly Lys Val His Gly Asn Thr Cys
 385 390 395 400

Ser Met Cys Glu Val Phe Phe Gln Ala Glu Glu Glu Glu Lys Lys Lys
 405 410 415

Lys Glu Gly Glu Ser Arg Asn Lys Arg Gln Ser Lys Ser Thr Ala Ser
 420 425 430

Phe Glu Glu Leu Cys Ser Glu Tyr Arg Lys Ser Arg Lys Asn Gly Arg
 435 440 445

Leu Phe Cys Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile Gln Gly Pro Asp Gly Lys
 450 455 460

Met His Gly Asn Thr Cys Ser Met Cys Glu Ala Phe Phe Gln Gln Glu
 465 470 475 480

Glu Arg Ala Arg Ala Lys Ala Lys Arg Glu Ala Ala Lys Glu Ile Cys
 485 490 495

Ser Glu Phe Arg Asp Gln Val Arg Asn Gly Thr Leu Ile Cys Thr Arg
 500 505 510

Glu His Asn Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly Lys Met His Gly Asn Lys
 515 520 525

3

Cys Ala Met Cys Ala Ser Val Phe Lys Leu Glu Glu Glu Glu Lys Lys
 530 535 540
 Asn Asp Lys Glu Glu Lys Gly Lys Val Glu Ala Glu Lys Val Lys Arg
 545 550 555 560
 Glu Ala Val Gln Glu Leu Cys Ser Glu Tyr Arg His Tyr Val Arg Asn
 565 570 575
 Gly Arg Leu Pro Cys Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile Glu Gly Leu Asp
 580 585 590
 Gly Lys Ile His Gly Asn Thr Cys Ser Met Cys Glu Ala Phe Phe Gln
 595 600 605
 Gln Glu Ala Lys Glu Lys Glu Arg Ala Glu Pro Arg Ala Lys Val Lys
 610 615 620
 Arg Glu Ala Glu Lys Glu Thr Cys Asp Glu Phe Arg Arg Leu Leu Gln
 625 630 635 640
 Asn Gly Lys Leu Phe Cys Thr Arg Glu Asn Asp Pro Val Arg Gly Pro
 645 650 655
 Asp Gly Lys Thr His Gly Asn Lys Cys Ala Met Cys Lys Ala Val Phe
 660 665 670
 Gln Lys Glu Asn Glu Glu Arg Lys Arg Lys Glu Glu Glu Asp Gln Arg
 675 680 685
 Asn Ala Ala Gly His Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Gly Asn Thr Gln
 690 695 700
 Asp Glu Cys Ala Glu Tyr Gln Glu Gln Met Lys Asn Gly Arg Leu Ser
 705 710 715 720
 Cys Thr Arg Glu Ser Asp Pro Val Arg Asp Ala Asp Gly Lys Ser Tyr
 725 730 735
 Asn Asn Gln Cys Thr Met Cys Lys Ala Lys Leu Glu Arg Glu Ala Glu
 740 745 750
 Arg Lys Asn Glu Tyr Ser Arg Ser Arg Ser Asn Gly Thr Gly Ser Glu
 755 760 765
 Ser Gly Lys Asp Thr Cys Asp Glu Phe Arg Ser Gln Met Lys Asn Gly
 770 775 780
 Lys Leu Ile Cys Thr Arg Glu Ser Asp Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly
 785 790 795 800
 Lys Thr His Gly Asn Lys Cys Thr Met Cys Lys Glu Lys Leu Glu Arg
 805 810 815
 Glu Ala Ala Glu Lys Lys Lys Lys Glu Asp Glu Asp Arg Ser Asn Thr
 820 825 830
 Gly Glu Arg Ser Asn Thr Gly Glu Arg Ser Asn Asp Lys Glu Asp Leu
 835 840 845

4

Cys Arg Glu Phe Arg Ser Met Gln Arg Asn Gly Lys Leu Ile Cys Thr
 850 855 860
 Arg Glu Asn Asn Pro Val Arg Gly Pro Tyr Gly Lys Met His Ile Asn
 865 870 875 880
 Lys Cys Ala Met Cys Gln Ser Ile Phe Asp Arg Glu Ala Asn Glu Arg
 885 890 895
 Lys Lys Lys Asp Glu Glu Lys Ser Ser Ser Lys Pro Ser Asn Asn Ala
 900 905 910
 Lys Asp Glu Cys Ser Glu Phe Arg Asn Tyr Ile Arg Asn Asn Glu Leu
 915 920 925
 Ile Cys Pro Arg Glu Asn Asp Pro Val His Gly Ala Asp Gly Lys Phe
 930 935 940
 Tyr Thr Asn Lys Cys Tyr Met Cys Arg Ala Val Phe Leu Thr Glu Ala
 945 950 955 960
 Leu Glu Arg Ala Lys Leu Gln Glu Lys Pro Ser His Val Arg Ala Ser
 965 970 975
 Gln Glu Glu Asp Ser Pro Asp Ser Phe Ser Ser Leu Asp Ser Glu Met
 980 985 990
 Cys Lys Asp Tyr Arg Val Leu Pro Arg Ile Gly Tyr Leu Cys Pro Lys
 995 1000 1005
 Asp Leu Lys Pro Val Cys Gly Asp Asp Gly Gln Thr Tyr Asn Asn Pro
 1010 1015 1020
 Cys Met Leu Cys His Glu Asn Leu Ile Arg Gln Thr Asn Thr His Ile
 1025 1030 1035 1040
 Arg Ser Thr Gly Lys Cys Glu Glu Ser Ser Thr Pro Gly Thr Thr Ala
 1045 1050 1055
 Ala Ser Met Pro Pro Ser Asp Glu
 1060

<210> 2

<211> 35

<212> PRT

<213> Mamalia

<400> 2

Ser Ala Phe Arg Pro Phe Val Arg Asp Gly Arg Leu Gly Cys Thr Arg
 1 5 10 15

Glu Asn Asp Pro Val Leu Gly Pro Asp Gly Lys Thr His Gly Asn Lys
 20 25 30

Cys Ala Met
 35

5

<210> 3
<211> 35
<212> PRT
<213> Mamalia

<400> 3
Asn Glu Tyr Arg Lys Leu Val Arg Asn Gly Lys Leu Ala Cys Thr Arg
1 5 10 15
Glu Asn Asp Pro Ile Gln Gly Pro Asp Gly Lys Val His Gly Asn Thr
20 25 30
Cys Ser Met
35

<210> 4
<211> 35
<212> PRT
<213> Mamalia

<400> 4
Arg Glu Phe Arg Ser Met Gln Arg Asn Gly Lys Leu Ile Cys Thr Arg
1 5 10 15
Glu Asn Asn Pro Val Arg Gly Pro Tyr Gly Lys Met His Ile Asn Lys
20 25 30
Cys Ala Met
35

<210> 5
<211> 35
<212> PRT
<213> Mamalia

<400> 5
Ser Glu Phe Arg Asn Tyr Ile Arg Asn Asn Glu Leu Ile Cys Pro Arg
1 5 10 15
Glu Asn Asp Pro Val His Gly Ala Asp Gly Lys Phe Tyr Thr Asn Lys
20 25 30
Cys Tyr Met
35

<210> 6
<211> 52
<212> PRT
<213> Mamalia

6

<400> 6

Lys Asp Tyr Arg Val Leu Pro Arg Ile Gly Tyr Leu Cys Pro Lys Asp
 1 5 10 15

Leu Lys Pro Val Cys Gly Asp Asp Gly Gln Thr Tyr Asn Asn Pro Cys
 20 25 30

Met Leu Cys His Glu Asn Leu Ile Arg Gln Thr Asn Thr His Ile Arg
 35 40 45

Ser Thr Gly Lys
 50

<210> 7

<211> 3528

<212> DNA

<213> Mamalia

<400> 7

tatgcatgga	gtggacctgt	aggcgacttg	catcgtcttc	aacatgaaga	tagccacagt	60
gtcagtgcct	ctgcccttgg	ctctttgcct	catacaagat	gctgccagta	agaatgaaga	120
tcaggaaatg	tgccatgaat	ttcaggcatt	tatgaaaaat	ggaaaactgt	tctgtcccca	180
ggataagaaa	ttttttcaaa	gtcttgatgg	aataatgttc	atcaataaat	gtgccacgtg	240
caaaatgata	ctggaaaaag	aagcaaaatc	acagaagagg	gccaggcatt	tagcaagagc	300
tcccaaggct	actgccccaa	cagagctgaa	ttgtgatgat	tttaaaaaag	gagaaagaga	360
tggggatttt	atctgtcctg	attattatga	agctgtttgt	ggcacagatg	ggaaaacata	420
tgacaacaga	tgtgcaactg	gtgctgagaa	tgcgaaaacc	gggtcccaaa	ttggtgtaaa	480
aagtgaaggg	gaatgtaaga	gcagtaatcc	agagcaggat	gtatgcagtg	cttttcggcc	540
ctttgttaga	gatggaagac	ttggatgcac	aagggaaaat	gacctgttcc	ttggtcctga	600
tgggaagacg	catggcaata	agtgtgcaat	gtgtgctgag	ctgtttttta	aagaagctga	660
aaatgccaa	cgagagggtg	aaactagaat	tcgacgaaat	gctgaaaagg	atttttgcaa	720
ggaatatgaa	aaacaagtga	gaaatggaag	gcttttttgt	acacgggaga	gtgatccagt	780
ccgtggccct	gacggcagga	tgcattggca	caaatgtgcc	ctgtgtgctg	aaattttcaa	840
gcggcgtttt	tcagaggaaa	acagtataaac	agatcaaaaat	ttgggaaaag	ctgaagaaaa	900
aactaaagtt	aaaagagaaa	ttgtgaaact	ctgcagtcaa	tatcaaaatc	aggcaaaagg	960
tggaataactt	ttctgtacca	gagaaaatga	ccctattcgt	gggtccagatg	ggaaaatgca	1020
tggcaacttg	tgttccatgt	gtcaagtcta	cttccaagca	gaaaatgaag	aaaagaaaaa	1080
ggctgaagca	cgagctagaa	acaaaagaga	atctggaaaa	gcaacctcat	atgcagagct	1140
ttgcaatgaa	tatcgaaagc	ttgtgaggaa	cggaaaactt	gcttgcacca	gagagaacga	1200
tcctatccag	ggcccagatg	ggaaagtgca	cggcaacacc	tgctccatgt	gtgaggctct	1260
cttccaagca	gaagaagaag	aaaagaaaaa	gaaggaaggc	gaatcaagaa	acaaaagaca	1320
atctaagagt	acagcttcct	ttgaggagtt	gtgtagtga	taccgcaa	ccaggaaaaa	1380
cggacggctt	ttttgcacca	gagagaatga	ccccatccag	ggcccagatg	ggaaaatgca	1440
tggcaacacc	tgctccatgt	gtgaggcctt	ctttcaacaa	gaagaaagag	caagagcaaaa	1500
ggctaaaaga	gaagctgcaa	aggaaatctg	cagtgaattt	cgggaccaag	tgagggaatg	1560
aacacttata	tgcaccaggg	agcataatcc	tgtccgtgga	ccagatggca	aaatgcatgg	1620
aaacaagtgt	gccatgtgtg	ccagtgtgtt	caaacttgaa	gaagaagaga	agaaaaatga	1680
taaagaagaa	aaagggaaa	ttgaggctga	aaaagttaag	agagaagcag	ttcaggagct	1740
gtgcagtga	tatcgctcatt	atgtgaggaa	tggacgactc	ccctgtacca	gagagaatga	1800
tcctattgag	ggtctagatg	ggaaaatcca	cggcaacacc	tgctccatgt	gtgaagcctt	1860
cttccagcaa	gaagcaaaa	aaaaagaaa	agctgaaccc	agagcaaaa	tcaaaaagaga	1920
agctgaaaag	gagacatgcg	atgaatttcg	gagacttttg	caaaatggaa	aacttttctg	1980
cacaagagaa	aatgatcctg	tgcgtggccc	agatggcaag	acccatggca	acaaagtgtg	2040
catgtgtaag	gcagtcttcc	agaaaagaaa	tgaggaaaag	aagaggaaa	aagaggaaag	2100
tcagagaaat	gctgcaggac	atggttccag	tggtggtgga	ggaggaaaca	ctcaggacga	2160
atgtgctgag	tatcaggaac	aaatgaaaaa	tggaaagactc	agctgtactc	gggagagtga	2220


```

tcctgtacgt gatgctgat gcaaatcgta caacaatcag tgtaccatgt gttaaagcaaa 2280
attggaaaga gaagcagaga gaaaaaatga gtattctcgc tccagatcaa atgggactgg 2340
atcagaatca gggaaggata catgtgatga gtttagaagc caaatgaaaa atggaaaact 2400
tatctgcact cgagaaagt accctgtccg ggggtccagat ggcaagacac atggtaataa 2460
gtgtactatg tgtaaggaaa aactggaaag ggaagcagct gaaaaaaaaa agaaagagga 2520
tgaagacagg agcaatacag gagaaaggag caatacagga gaaaggagca atgacaaaga 2580
ggatctgtgt cgtgaatttc gaagcatgca gagaaatgga aagcttatct gcaccagaga 2640
aaataaccct gttcgaggcc catatggcaa gatgcacatc aataaatgtg ctatgtgtca 2700
gagcatcttt gatcgagaag ctaatgaaag aaaaaagaaa gatgaagaga aatcaagtag 2760
caagccctca aataatgcaa aggatgagtg cagtgaattt cgaaactata taaggaacaa 2820
tgaactcatc tgccctagag agaattgacc agtgcacggg gctgatggaa agttctatac 2880
aaacaagtgc tacatgtgca gagctgtctt tctaacagaa gctttggaaa gggcaaagct 2940
tcaagaaaag ccatcccatg ttagagcttc tcaagaggaa gacagcccag actctttcag 3000
ttctctggat tctgagatgt gcaaagacta ccgagtattg ccaggatag gctatctttg 3060
tccaaaggat ttaaagcctg tctgtggtga cgatggccaa acctacaaca atccttgcat 3120
gctctgtcat gaaaacctga tacgccaaac aaatacacac atccgcagta cagggaagtg 3180
tgaggagagc agcaccccag gaaccaccgc agccagcatg cccccgtctg acgaatgaca 3240
ggaagattgt tgaaagccat gagggaaaaa ataaacccca gttctgaatc acctaccttc 3300
accatctgta tatacaaaga attcttcgga gcttgtctta ttgctatag aaaacaatac 3360
agagcttttg ggaatggaat cactgatttt cagtcttttc cattctttc ctctagaat 3420
ctgtgatctg agggataaaa gacatttcca ccaagtttga gccctcaaaa tgtcctgatt 3480
acaatgctgt ctgtccaact gcctgttcaa taaaagtaaa ctcagcag 3528

```

<210> 8
 <211> 105
 <212> DNA
 <213> Mamalia

```

<400> 8
agtgtttttc ggccctttgt tagagatgga agacttggat gcacaaggga aaatgatcct 60
gttcttggtc ctgatgggaa gacgcatggc aataagtgtg caatg 105

```

<210> 9
 <211> 105
 <212> DNA
 <213> Mamalia

```

<400> 9
aatgaatatc gaaagcttgt gaggaacgga aaacttgctt gcaccagaga gaacgatcct 60
atccagggcc cagatgggaa agtgcacggc aacacctgct ccatg 105

```

<210> 10
 <211> 99
 <212> DNA
 <213> Mamalia

```

<400> 10
cgtgaatttc gaagcatgca gagaaatgga aagcttatct gcaccagaga aaataaccct 60
gttcgaggcc catatggcaa gatgcacatc aataaatgt 99

```

<210> 11
 <211> 105
 <212> DNA
 <213> Mamalia

<400> 11

agtgaatttc gaaactatat aaggaacaat gaactcatct gccctagaga gaatgaccca 60
gtgcacggtg ctgatggaaa gttctataca aacaagtgct acatg 105

<210> 12

<211> 156

<212> DNA

<213> Mamalia

<400> 12

aaagactacc gagtattgcc caggataggc tatctttgtc caaaggattt aaagcctgtc 60
tgtggtgacg atggccaaac ctacaacaat ccttgcatgc tctgtcatga aaacctgata 120
cgccaaacaa atacacacat ccgcagtaca gggaag 156

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No

99/EP 99/04331

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12N15/15 C07K14/81 A61K38/57 A61K48/00 C07K16/38
C12N15/11 G01N33/68 A61K31/70 A61K39/395

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EMBL DATABASES Accession no AJ228139 Sequence reference HSVAKTI 13 July 1998 MÄGERT H ET AL: "LEKTI-A novel fifteen-domain type of human serine proteinase inhibitor" XP002131458	1-3
Y	the whole document	4-14
Y	WO 98 46758 A (INCYTE PHARMA INC ;BANDMAN OLGA (US); GUEGLER KARL J (US); SHAH PU) 22 October 1998 (1998-10-22) the whole document	4-14
E	WO 99 33974 A (FORSSMANN WOLF GEORG ;KREUTZMANN PETER (DE); MAEGERT HANS JUERGEN) 8 July 1999 (1999-07-08) the whole document	1-14

-/-

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 February 2000

Date of mailing of the international search report

10. 03. 2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van der Schaal, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter nal Application No
PCT/EP 99/04331

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	<p>WO 99 31117 A (FLORENCE KIMBERLY ;HUMAN GENOME SCIENCES INC (US); FENG PING (US);) 24 June 1999 (1999-06-24) see SEQ ID NO 127 page 9, line 25 -page 12 -----</p>	<p>1-3, 9-11,14</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP99/04331

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although Claim 7 relates to a method for treatment of the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See Supplemental Sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims N s.:

Remark on Protest

☐
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

ADDITIONAL MATTER

PCT/ISA/210

Patent claim 14 relates to products/compounds, which are characterized by a desirable peculiarity or property, such as the compounds cited in claims 1 or 2 involved in transcription or translation. Hence, the patent claims include all products, etc. having said peculiarity or property whereas the patent application provides support through the description for only a limited amount of such products, etc. as defined under PCT Article 5. In the present case, the patent claims lack the corresponding support or the patent application lacks the necessary disclosure to such an extent that a meaningful search covering the entire scope of protection sought for appears to be impossible.

Notwithstanding, the patent claims lack the necessary clarity as required under PCT Article 6, whereby it is sought to define therein the products/compounds through the desired result. This lack of clarity is such that a meaningful search covering the entire scope of protection sought for appears to be impossible. For this reason, the search was directed towards those parts of patent claims that appeared to be clear, supported or disclosed as previously defined, namely those parts relating to the antisense compounds.

The applicant's attention is drawn to the fact that patent claims, or parts of patent claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective whether or not the patent claims are amended following receipt of the International Search Report (PCT Art. 19) or whether or not the applicant files new patent claims during any PCT Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/04331

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9846758 A	22-10-1998	US 5851987 A	22-12-1998
		AU 7121898 A	11-11-1998
		EP 0975759 A	02-02-2000
		US 5986064 A	16-11-1999
-----	-----	-----	-----
WO 9933974 A	08-07-1999	DE 19800363 A	15-07-1999
-----	-----	-----	-----
WO 9931117 A	24-06-1999	AU 2306499 A	05-07-1999
		WO 9854963 A	10-12-1998
		AU 1931399 A	05-07-1999
		WO 9931116 A	24-06-1999
		AU 6552198 A	29-09-1998
		EP 0973892 A	26-01-2000
		WO 9840483 A	17-09-1998
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/04331

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C12N15/15 C07K14/81 A61K38/57 A61K48/00 C07K16/38
C12N15/11 G01N33/68 A61K31/70 A61K39/395

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EMBL DATABASES Accession no AJ228139 Sequence reference HSVAKTI 13. Juli 1988 MÄGERT H ET AL: "LEKTI-A novel fifteen-domain type of human serine proteinase inhibitor" XP002131458	1-3
Y	das ganze dokument ---	4-14
Y	WO 98 46758 A (INCYTE PHARMA INC ;BANDMAN OLGA (US); GUEGLER KARL J (US); SHAH PU) 22. Oktober 1998 (1998-10-22) das ganze dokument ---	4-14

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" literar. Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. Februar 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

10.03.00

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt

Bevollmächtigter Bediensteter

T lefaxnr.

Telefonnr.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/04331

C (Fortsetzung). ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	WO 99 33974 A (FORSSMANN WOLF GEORG ; KREUTZMANN PETER (DE); MAEGERT HANS JUERGEN) 8. Juli 1999 (1999-07-08) das ganze dokument	1-14
E	WO 99 31117 A (FLORENCE KIMBERLY ; HUMAN GENOME SCIENCES INC (US); FENG PING (US);) 24. Juni 1999 (1999-06-24) siehe SEQ ID NO 127 seite 9, zeile 25 -seite 12	1-3, 9-11, 14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/04331

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
 weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
 Obwohl der Anspruch 7 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☒ Ansprüche Nr.
 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
 siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
 weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Fortsetzung von Feld I.2

Der geltenden Patentansprüche 14 bezieht sich auf Produkten/Verbindungen, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich in der Transcription oder Translation der in den Ansprüchen 1 oder 2 genannten Verbindungen beteiligt sein.

Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte etc., die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, die Produkten/Verbindungen über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Antisense Verbindungen

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/04331

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9846758 A	22-10-1998	US 5851987 A	22-12-1998
		AU 7121898 A	11-11-1998
		EP 0975759 A	02-02-2000
		US 5986064 A	16-11-1999
-----	-----	-----	-----
WO 9933974 A	08-07-1999	DE 19800363 A	15-07-1999
-----	-----	-----	-----
WO 9931117 A	24-06-1999	AU 2306499 A	05-07-1999
		WO 9854963 A	10-12-1998
		AU 1931399 A	05-07-1999
		WO 9931116 A	24-06-1999
		AU 6552198 A	29-09-1998
		EP 0973892 A	26-01-2000
		WO 9840483 A	17-09-1998
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 99/04331

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12N15/15 C07K14/81 A61K38/57 A61K48/00 C07K16/38
C12N15/11 G01N33/68 A61K31/70 A61K39/395

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EMBL DATABASES Accession no AJ228139 Sequence reference HSVAKTI 13 July 1998 MÄGERT H ET AL: "LEKTI-A novel fifteen-domain type of human serine proteinase inhibitor" XP002131458	1-3
Y	the whole document	4-14
Y	WO 98 46758 A (INCYTE PHARMA INC ;BANDMAN OLGA (US); GUEGLER KARL J (US); SHAH PU) 22 October 1998 (1998-10-22) the whole document	4-14
E	WO 99 33974 A (FORSSMANN WOLF GEORG ;KREUTZMANN PETER (DE); MAEGERT HANS JUERGEN) 8 July 1999 (1999-07-08) the whole document	1-14
	--- -/-	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 February 2000

Date of mailing of the international search report

10.03.2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van der Schaal, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter- national Application In No
PCT/EP 99/043331

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	<p>WO 99 31117 A (FLORENCE KIMBERLY ;HUMAN GENOME SCIENCES INC (US); FENG PING (US);) 24 June 1999 (1999-06-24) see SEQ ID NO 127 page 9, line 25 -page 12 -----</p>	<p>1 1-3, 9 9-11,14</p>

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/043331

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	D Datum der Veröffentlichung
WO 9846758 A	22-10-1998	US 5851987 A AU 7121898 A EP 0975759 A US 5986064 A	22-?-12-1998 11-?-11-1998 02-?-02-2000 16-?-11-1999
WO 9933974 A	08-07-1999	DE 19800363 A	15-?-07-1999
WO 9931117 A	24-06-1999	AU 2306499 A WO 9854963 A AU 1931399 A WO 9931116 A AU 6552198 A EP 0973892 A WO 9840483 A	05-?-07-1999 10-?-12-1998 05-?-07-1999 24-?-06-1999 29-?-09-1998 26-?-01-2000 17-?-09-1998

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

4

Applicant's or agent's file reference 991077woMegn	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP99/04331	International filing date (day/month/year) 22 June 1999 (22.06.99)	Priority date (day/month/year)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 15/15		
Applicant FORSSMANN, Wolf-Georg		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet. <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input checked="" type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 22 December 2000 (22.12.00)	Date of completion of this report 02 October 2001 (02.10.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/04331

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages _____ 1-6 _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
 pages _____ 1-14 _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the drawings:
 pages _____ 1/4-4/4 _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☒ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☒ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☒ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/04331

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 14(in part)

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. _____
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 14(in part)

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 99/04331

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

Only a partial search has been conducted for Claim 14. According to PCT Rule 66.1(e), the International Examining Authority is not required to examine subject matter for which no search has been conducted. Therefore the examination of Claim 14 is restricted to antisense compounds (see also the international search report, supplemental page 210).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 99/04331

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	4-9, 11-13	YES
	Claims	1-3, 10, 14	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-14	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-5, 9-12, 14	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

This report makes reference to the following document:

D1: EMBL DATABASES Accession no AJ228139 Sequence reference HSVAKTI 13 July 1998 MÄGERT H ET AL: 'LEKTI-A novel fifteen-domain type of human serine proteinase inhibitor' XP002131458

1. Novelty of Claims 1-3, 10 and 14

D1 discloses a 1064 amino acid-long serine protease inhibitor (D1 likewise being identified as such) whose sequence is 100% identical to SEQ ID No:1. Document D1 also describes a fragment of said inhibitor, namely the peptide HF6479 and the cDNA of these two peptides, the 3528 bp-long cDNA from D1 being 100% to SEQ ID No:7. HF6479 includes SEQ ID No:3, although it is expanded with respect to SEQ ID No:3 by 12 amino acids for the N-terminal, and by 21 for the C-terminal.

Therefore D1 is prejudicial to the novelty of Claims 1-3, 10 and 14 (PCT Article 33(2)).

2. Inventive step of Claims 4-9 and 11-13

The additional features of said claims are either trivial, common in the technical field, or are a matter of standard practice to a person skilled in

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 99/04331

the art seeking to improve upon the prior art cited in this report and in the search report. Therefore said claims do not involve an inventive step (PCT Article 33(3)).

3. The PCT Contracting States do not have uniform criteria for assessing the industrial applicability of the subject of Claims 6-8 and 13 in their present form. Patentability may also depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognize the industrial applicability of claims to the medical use of a compound; it does, however, allow claims to the first medical use of a known compound or the use of such a compound to manufacture a drug for a new medical application.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/04331

VI. Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
PCT/EP98/08424	08 July 1999 (08.07.1999)	23 December 1998 (23.12.1998)	
PCT/US98/27059	24 June 1999 (24.06.1999)	17 December 1998 (17.12.1998)	

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure (day/month/year)	Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 99/04331

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. The serine protease inhibitor activity of the peptides contained in SEQ ID No's: 2 and 4-6 is not supported by the description. Consequently, Claims 2-14 do not meet the requirements of PCT Article 6.
2. Claim 10 lacks clarity because it does not define with which cDNA or RNA molecules the claimed poly- or oligonucleotides should hybridize. Furthermore, Claim 10 is not supported by the description because no serine protease inhibitor gene is disclosed. Claims 11-13, which refer back to Claim 10, are therefore likewise unclear (contrary to PCT Article 6).

PCT

**NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES**

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:
MEYERS, Hans-Wilhelm
Von Kreisler Selting Werner
Postfach 10 22 41
D-50462 Köln
ALLEMAGNE

Av	K	Sg	W	Da	Hi	HP	ME	TW	JH	KE
05. JAN. 2001										
K Ka H F 22 12 01										

Date of mailing (day/month/year) 28 December 2000 (28.12.00)			IMPORTANT NOTICE 22.10.01		
Applicant's or agent's file reference 991077woMegn					
International application No. PCT/EP99/04331	International filing date (day/month/year) 22 June 1999 (22.06.99)	Priority date (day/month/year)			
Applicant FORSSMANN, Wolf-Georg et al					

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:

US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

CA,EP,JP

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 28 December 2000 (28.12.00) under No. WO 00/78963

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

MEYERS, Hans, Wilhelm
 Von Kreisler Selting Werner
 Postfach 10 22 41
 D-50462 Köln
 ALLEMAGNE

30. AUG. 1999

1/22.1700

Date of mailing (day/month/year) 16 August 1999 (16.08.99)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 991077woMegn	International application No. PCT/EP99/04331

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

FORSSMANN, Wolf-Georg (all designated States)
 MÄGERT, Hans-Jürgen et al (for US)

International filing date : 22 June 1999 (22.06.99)
 Priority date(s) claimed :
 Date of receipt of the record copy
 by the International Bureau : 30 July 1999 (30.07.99)
 List of designated Offices :

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE
 National : CA, JP, US

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase
☒ confirmation of precautionary designations
☐ requirements regarding priority documents

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No. (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer: Céline Faust <i>C Faust</i></p> <p>Telephone No. (41-22) 338.83.38</p>
---	---

INFORMATION ON TIME LIMITS FOR ENTERING THE NATIONAL PHASE

The applicant is reminded that the "national phase" must be entered before each of the designated Offices indicated in the Notification of Receipt of Record Copy (Form PCT/IB/301) by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by the applicable national laws.

The time limit for performing these procedural acts is **20 MONTHS** from the priority date or, for those designated States which the applicant elects in a demand for international preliminary examination or in a later election, **30 MONTHS** from the priority date, provided that the election is made before the expiration of 19 months from the priority date. Some designated (or elected) Offices have fixed time limits which expire even later than 20 or 30 months from the priority date. In other Offices an extension of time or grace period, in some cases upon payment of an additional fee, is available.

In addition to these procedural acts, the applicant may also have to comply with other special requirements applicable in certain Offices. **It is the applicant's responsibility** to ensure that the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most designated Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

For detailed information about the procedural acts to be performed to enter the national phase before each designated Office, the applicable time limits and possible extensions of time or grace periods, and any other requirements, see the relevant Chapters of Volume II of the PCT Applicant's Guide. Information about the requirements for filing a demand for international preliminary examination is set out in Chapter IX of Volume I of the PCT Applicant's Guide.

GR and ES became bound by PCT Chapter II on 7 September 1996 and 6 September 1997, respectively, and may, therefore, be elected in a demand or a later election filed on or after 7 September 1996 and 6 September 1997, respectively, regardless of the filing date of the international application. (See second paragraph above.)

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

CONFIRMATION OF PRECAUTIONARY DESIGNATIONS

This notification lists only specific designations made under Rule 4.9(a) in the request. It is important to check that these designations are correct. Errors in designations can be corrected where precautionary designations have been made under Rule 4.9(b). The applicant is hereby reminded that any precautionary designations may be confirmed according to Rule 4.9(c) before the expiration of 15 months from the priority date. If it is not confirmed, it will automatically be regarded as withdrawn by the applicant. There will be no reminder and no invitation. Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying the designated State concerned (with an indication of the kind of protection or treatment desired) and the payment of the designation and confirmation fees. Confirmation must reach the receiving Office within the 15-month time limit.

REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 16 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before that date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 16-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 16-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau or if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 16-month time limit is the filing date of the earliest application whose priority is claimed.

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 991077woMegn	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/ EP 99/ 04331	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 22/06/1999	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
Anmelder FORSSMANN, Wolf-Georg et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 5 Blätter.



Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.



Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das



in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.



zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.



Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☒ **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3. ☐ **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____



wie vom Anmelder vorgeschlagen



weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.



weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.



keine der Abb.

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht rechtmäßig erweisen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. -
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl der Anspruch 7 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☒ Ansprüche Nr. -
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. -
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. -
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Fortsetzung von Feld I.2

Der geltenden Patentansprüche 14 bezieht sich auf Produkten/Verbindungen, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich in der Transcription oder Translation der in den Ansprüchen 1 oder 2 genannten Verbindungen beteiligt sein.

Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte etc., die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, die Produkten/Verbindungen über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Antisense Verbindungen

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PO 99/04331

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C12N15/15 C07K14/81 A61K38/57 A61K48/00 C07K16/38
C12N15/11 G01N33/68 A61K31/70 A61K39/395

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EMBL DATABASES Accession no AJ228139 Sequence reference HSVAKTI 13 July 1998 MÄGERT H ET AL: "LEKTI-A novel fifteen-domain type of human serine proteinase inhibitor" XP002131458	1-3
Y	das ganze Dokument	4-14
Y	WO 98 46758 A (INCYTE PHARMA INC ;BANDMAN OLGA (US); GUEGLER KARL J (US); SHAH PU) 22. Oktober 1998 (1998-10-22) das ganze Dokument	4-14
E	WO 99 33974 A (FORSSMANN WOLF GEORG ;KREUTZMANN PETER (DE); MAEGERT HANS JUERGEN) 8. Juli 1999 (1999-07-08) das ganze Dokument	1-14
	--- -/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. Februar 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

10. 03. 2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van der Schaal, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC 99/04331

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	<p>WO 99 31117 A (FLORENCE KIMBERLY ;HUMAN GENOME SCIENCES INC (US); FENG PING (US);) 24. Juni 1999 (1999-06-24) see SEQ ID NO 127 Seite 9, Zeile 25 -Seite 12 -----</p>	<p>1-3, 9-11,14</p>

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zu dieser Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/JP 99/04331

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9846758 A	22-10-1998	US 5851987 A	22-12-1998
		AU 7121898 A	11-11-1998
		EP 0975759 A	02-02-2000
		US 5986064 A	16-11-1999
-----	-----	-----	-----
WO 9933974 A	08-07-1999	DE 19800363 A	15-07-1999
-----	-----	-----	-----
WO 9931117 A	24-06-1999	AU 2306499 A	05-07-1999
		WO 9854963 A	10-12-1998
		AU 1931399 A	05-07-1999
		WO 9931116 A	24-06-1999
		AU 6552198 A	29-09-1998
		EP 0973892 A	26-01-2000
		WO 9840483 A	17-09-1998
-----	-----	-----	-----

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 08 February 2001 (08.02.01)	Applicant's or agent's file reference 991077woMegn
International application No. PCT/EP99/04331	Priority date (day/month/year) 22 June 1999 (22.06.99)
Applicant FORSSMANN, Wolf-Georg et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:22 December 2000 (22.12.00)☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer A. Karkachi
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

75





Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 991077woMegn	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/04331	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 22/06/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 22/06/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12N15/15		
Anmelder FORSSMANN, Wolf-Georg et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 - ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☒ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 22/12/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 02.10.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Strobel, A Tel. Nr. +49 89 2399 7362 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-6 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-14 ursprüngliche Fassung

Zeichnungen, Blätter:

1/4-4/4 ursprüngliche Fassung

Sequenzprotokoll in der Beschreibung, Seiten:

1-8, in der ursprünglich eingereichten Fassung.

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☒ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☒ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☒ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/04331

Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 14 teilweise.

Begründung:

- ☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
 - ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
 - ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
 - ☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 14 teilweise wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/04331

- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
- ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	4-9, 11-13
	Nein: Ansprüche	1-3, 10, 14
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-14
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-5, 9-12, 14
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt

VI. Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt

Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Anspruch 14 ist nur teilweise recherchiert. Laut Regel 66.1(e) PCT ist die Internationale Prüfungsbehörde nicht verpflichtet, nicht recherchierte Gegenstände zu prüfen. Die Prüfung von Anspruch 14 beschränkt sich daher auf antisense-Verbindungen. (s.a. Internationaler Recherchenbericht, Zusatzblatt 210).

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Es wird auf folgendes Dokument verwiesen:

D1: EMBL DATABASES Accession no AJ228139 Sequence reference HSVAKTI
13 July 1998 MäGERT H ET AL: 'LEKTI-A novel fifteen-domain type of human serine proteinase inhibitor' XP002131458

1. Neuheit der Ansprüche 1-3, 10 und 14

D1 offenbart einen 1064 Aminosäuren langen Serinprotease-Inhibitor (den D1 auch als solchen identifiziert), dessen Sequenz zu 100% identisch ist mit SEQ ID No:1. Außerdem beschreibt D1 ein Fragment dieses Inhibitors, nämlich das Peptid HF6479 sowie die cDNA dieser beider Peptide, wobei die 3528 bp lange cDNA von D1 100% identisch ist mit SEQ ID No:7. HF6479 umfaßt SEQ ID No:3, wobei es gegenüber SEQ ID No:3 N-terminal um 12, C-terminal um 21 Aminosäuren erweitert ist.

Damit zerstört D1 die Neuheit der Ansprüche 1-3, 10 und 14 (Artikel 33(2) PCT).

2. Erfinderische Tätigkeit der Ansprüche 4-9 sowie 11-13

Die zusätzlichen Merkmale der besagter Ansprüche sind entweder trivial, gewöhnlich für das Fachgebiet oder liegen innerhalb der Kompetenz eines Fachmanns, der den im Recherchenbericht und unter angeführten Stand der Technik zu verbessern sucht. Deshalb enthalten besagte Ansprüche keine erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT).

3. Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 6-8 und 13 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

Zu Punkt VI

Bestimmte angeführte Unterlagen

Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

Anmelde Nr.		
Patent Nr.	Veröffentlichungsdatum	
(Tag/Monat/Jahr)	Anmeldedatum	
(Tag/Monat/Jahr)	Prioritätsdatum	
(zu Recht beansprucht)		
(Tag/Monat/Jahr)		
PCT/EP98/08424	08.07.1999	23.12.1998
PCT/US98/27059	24.06.1999	17.12.1998

Zu Punkt VIII

Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

1. Die Serinprotease-Inhibitoraktivität der Peptide, welche SEQ ID Nos 2 und 4-6 enthalten, ist nicht durch die Beschreibung gestützt. Folglich erfüllen Ansprüche 2-14 nicht die Erfordernisse von Artikel 6 PCT.
2. Anspruch 10 ist unklar, weil er nicht definiert, mit welchen cDNA oder RNA-Molekülen die beanspruchten Poly- oder Oligonucleotide hybridisieren sollen. Außerdem ist Anspruch 10 nicht durch die Beschreibung gestützt, weil kein Gen eines Serinproteaseinhibitors offenbart wird. Die sich auf Anspruch 10

beziehenden Ansprüche 11-13 sind folglich auch aus diesem Grund unklar
(Verletzung von Artikel 6 PCT).

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. Dezember 2000 (28.12.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/789633 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C12N 15/15,
C07K 14/81, A61K 38/57, 48/00, C07K 16/38, C12N
15/11, G01N 33/68, A61K 31/70, 39/395

STÄNDKER, Ludger [DE/DE]; D Dohmeyers Weg 25,
D-30625 Hannover (DE). KREIUTZMANN, Peter
[DE/DE]; Rautenbreite 11, D-39116 N Magdeburg (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/04331

(74) Anwälte: MEYERS, Hans-Wilhelm usw.; Von Kreisler
Seling Werner, Postfach 10 22 41, D-D-50462 Köln (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:

22. Juni 1999 (22.06.1999)

(81) Bestimmungsstaaten (national): CA, A, JP, US.

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, B, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE).

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(71) Anmelder: FORSSMANN, Wolf-Georg [DE/DE];
Feodor-Lynen-Strasse 31, D-30625 Hannover (DE).

Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÄGERT, Hans-Jür-
gen [DE/DE]; Moltkeplatz 8, D-30163 Hannover (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.



WO 00/78963 A1

(54) Title: SERIN PROTEINASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: SERIN-PROTEINASE-INHIBITOREN

(57) Abstract: The invention relates to serin proteinase inhibitors having the amino acid sequence in accordance with Seq. ID Nr. 1.

(57) Zusammenfassung: Serin-Proteinase-Inhibitor, mit der Aminosäuresequenz gemäß Seq. ID Nr. 1.

